UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973 N°

162

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Bernard BATT

Né le 1er Mai 1945 à Blainville (M.-et-M.)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE D'UN NOUVEL ANTI-ANGINEUX

Maléate de 2 - (2,2 - dicyclo-hexyl-éthyl) pipéridine

(MALEATE DE PERHEXILINE)

Président de Thèse : Monsieur J.B. BOUVIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548009_0010

UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Bernard BATT

Né le 1er Mai 1945 à Blainville (M.-et-M.)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE D'UN NOUVEL ANTI-ANGINEUX

Maléate de 2 - (2,2 - dicyclo-hexyl-éthyl) pipéridine

(MALEATE DE PERHEXILINE)

Président de Thèse : Monsieur J.B. BOUVIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie ce travail à ma femme,
à mes parents

En témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.

A ma famille

A mes amis

A Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait l'honneur d'inspirer ce travail et de nous aider dans sa réalisation.

Pour les précieux conseils et l'enseignement qu'il nous a dispensés, qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. MOLIMARD

Aux Docteurs J.P. LECOUTURIER
J. PASSERON
A. THENOT

En témoignage de notre reconnaissance et de notre amitié.

Au Docteur R. KANEL

Au Docteur BOURCIER

En témoignage de notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE

D'UN NOUVEL ANTI-ANGINEUX

Maléate de 2 - (2,2 - dicyclo-hexyl-éthyl) pipéridine

(MALEATE DE PERHEXILINE)

-:-

William HEBERDEN, dans ses "Commentaires sur l'histoire et le traitement des maladies", qu'il écrivit en 1782, fut l'un des premiers à décrire une affection quasi ignorée à l'époque : l'angine de poitrine. Son nom, associé à celui de ROUGNON qui l'avait décrite en France, fut longtemps donné à cette maladie. Voici la description qu'il en donne :

"Il y a une maladie de poitrine, caractérisée par des symptômes intenses et particuliers, importante par le genre de dangers qui s'y rattachent et assez fréquente, qui mérite d'être décrite plus longuement.

"Son siège et la sensation d'étranglement et l'anxiété qui l'accompagnent peuvent la faire nommer assez justement angine de poitrine. Ceux qui en sont atteints sont frappés lorsqu'ils marchent (surtout si c'est en montée ou juste après le repas) par une sensation douloureuse et très désagréable dans la poitrine, dont il semble qu'elle arrêterait la vie si elle devait augmenter ou continuer. Mais dès qu'ils s'arrêtent, toute cette gêne disparaît.

"La douleur est située parfois en haut, parfois au milieu, parfois en bas du sternum et souvent plutôt à gauche qu'à droite. Très fréquemment, elle s'étend de la poitrine au milieu du bras gauche. Le pouls n'est pas, la plupart du temps, modifié par cette douleur, comme j'ai pu l'observer en le palpant pendant l'accès. Les hommes sont plus sujets à cette maladie, surtout ceux qui ont dépassé 50 ans.

"Si elle existe depuis un an ou plus, la douleur ne cesse

pas aussi rapidement à l'arrêt et elle survient non seulement quand les personnes marchent, mais aussi quand elles sont étendues, surtout sur le côté gauche, les obligeant à se lever. Dans quelques cas très évolués, l'accès a été produit par le mouvement d'un cheval ou d'une voiture, ou même par le fait d'avaler ou de tousser, d'aller à la selle ou de parler, ou par un souci quelconque.

"Tel est l'aspect le plus habituel de cette maladie.

"Mais on peut en rencontrer quelques variétés. Certains l'ont ressentie alors qu'ils étaient immobiles ou assis, et également lors du réveil ; la douleur atteint quelquefois le bras droit comme le bras gauche et descend parfois jusqu'aux mains, mais ceci est rare ; dans un très petit nombre de cas, le bras était en même temps insensible et tuméfié...

"J'ai vu près de 100 personnes souffrant de cette maladie, dont 3 femmes et un garçon âgé de 12 ans. Tous les autres étaient des hommes proches de la cinquantaine ou l'ayant dépassée...

"L'angine de poitrine, pour autant que j'ai pu le déterminer, appartient à la classe des affections spasmodiques, et non à celle des inflammatoires, car :

- le début et la fin de l'accès sont soudains,
- il y a de longs intervalles de santé parfaite,
- le vin, les liqueurs et l'opium apportent un soulagement considérable,
- elle est augmentée par les désordres de l'esprit,
- elle continue de nombreuses années sans autres atteintes de la santé,
- au début, elle n'est pas provoquée par le voyage à cheval ou en voiture, comme il est habituel dans les maladies provenant du squirrhe ou de l'inflammation,

- pendant l'accès, le pouls n'est pas accéléré.

"Enfin, ses attaques sont fréquentes après le premier sommeil, ce qui est une circonstance commune à de nombreuses maladies spasmodiques...

"Pour ce qui est du traitement, je n'ai que peu ou pas d'éléments à produire, et vraiment on ne peut s'attendre à avoir fait beaucoup de progrès dans le traitement d'une maladie qui, jusqu'à présent, a eu difficilement une place ou un nom dans les livres médicaux.

"Le repos, la chaleur et les liqueurs aident au rétablissement des patients qui sont presque épuisés, et à dissiper les effets d'un accès quand il tarde à s'estomper. L'opium pris au coucher prévient les attaques nocturnes. Je connais un patient qui s'imposait de scier du bois une demi-heure par jour et qui fut presque guéri. Dans un autre cas, la maladie cessa d'elle-même. La saignée, l'émétique et la purgation m'apparaissent impropres".

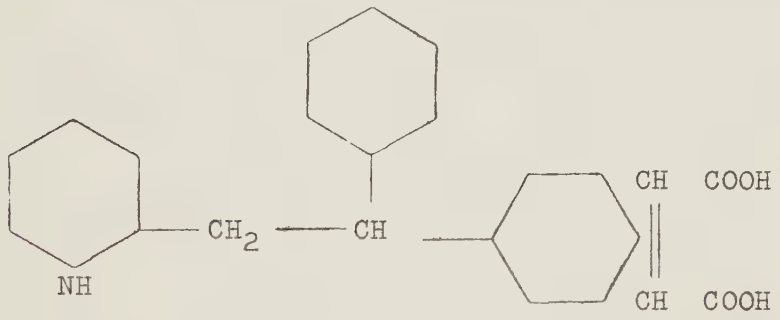
Si cette observation n'a guère vieilli sur le plan de l'analyse sémiologique, l'arsenal thérapeutique dont dispose le praticien contre l'angine de poitrine n'a fait que s'enrichir depuis la découverte de l'action de la Trinitrine. Quoique relativement variées et nombreuses, les médications anti-angineuses sont encore suffisamment imparfaites pour que l'on puisse porter intérêt à toute substance originale.

Les laboratoires MERELL TORAUDE ont synthétisé une molécule nouvelle qui ne semble apparentée à aucun des produits utilisés jusqu'à présent dans l'insuffisance coronarienne.Ce n'est ni un dérivé nitré, ni un béta-bloquant, ni un inhibiteur

de la mono-amine-oxydase.

Il s'agit d'un dérivé de l'Hexadylamine dont les propriétés pharmacodynamiques, connues depuis 1962, n'ont pu être utilisées en raison d'une intolérance digestive. La substitution d'un radical éthyl au radical vinyl devait aboutir à la PERHEXILINE.

Sa formule chimique est la suivante :



Maléate de 2 - (2,2 - dicyclo-hexyl-éthyl) pipéridine.

Ce produit a déjà fait l'objet de plusieurs travaux tant à l'étranger qu'en France.

Le but de ce travail est de rapporter les effets cliniques de la Perhexiline dans le traitement ambulatoire de malades atteints d'insuffisance coronarienne et de tenter de préciser sa place dans le traitement de l'angine de poitrine.

Il semble cependant indispensable de faire auparavant un rappel des études métaboliques, pharmacologiques et toxicologiques du produit.

°°°

METABOLISME

-:-

Les études métaboliques ont été réalisées par administration de Perhexiline marquée au 14C par voie intraveineuse (gluconate de perhexiline) ou orale (maléate de perhexiline) (28). Les résultats sont identiques quelle que soit la voie d'administration utilisée.

La molécule subit dans l'organisme une hydroxylation qui est suivie de la synthèse de quatre métabolites principaux identifiés par analyse chromatographique : il s'agit de la N-méthyl-perhexiline, de la perhexiline, de la perhexiline monohydroxylée et de la dihydro-perhexiline.

Chez le rat, l'existence d'un cycle entéro-hépatique contribue à une rétention relative du produit.

Chez l'homme, à la suite de l'administration orale d'une dose unique de 100 mg de maléate de perhexiline marquée, on note une élimination rapide des métabolites à la fois dans les urines et dans les selles. L'élimination est complète en trois jours. Les concentrations plasmatiques sont si faibles qu'elles ne sont pas mesurables.

Une étude par administration continue de maléate de perhexiline chez des volontaires afin de rechercher les phénomènes d'accumulation médicamenteuse a montré que la charge de l'organisme en produit pur et en métabolites était d'environ 1600 mg au bout de 14 jours. Cette dose n'augmente pas au

cours des jours suivants : une fois atteinte, il se produit un état d'équilibre entre les quantités ingérées et les quantités éliminées.

L'étude de la distribution tissulaire de la radio-activité rapportée au pourcentage de la dose de maléate de perhexiline marquée a révélé sa présence essentiellement au niveau du foie (6,50 %), des poumons (2,92 %), du coeur (0,16 %), des reins (0,08 %), de la rate (0,44 %).

Enfin, l'étude in vitro de l'équilibre de dialyse réalisé entre des tissus de chien et du plasma a révélé que la concentration tissulaire de la Perhexiline est supérieure à la concentration plasmatique.

°°°

PHARMACOLOGIE ANIMALE

-:-

Une étude française est venue confirmer la pharmacologie anglo-saxonne quant aux propriétés cardio-vasculaires de la Perhexiline.

Il est à noter que la plupart de ces travaux ont été réalisés en comparant l'action du produit à celle de l'anti-angineux le plus communément utilisé : la Trinitrine.

I - ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE (25)

1) Action sur la résistance vasculaire

a) au niveau des coronaires :

Sur le coeur isolé de lapin perfusé avec une solution de vasopressine, la Perhexiline abaisse nettement la résistance vasculaire coronarienne (tableau I). Si la dose efficace 50 est dix fois supérieure à celle de la Trinitrine, sa durée d'action est environ 4 fois plus importante.

Chez le chien, la Perhexiline comme la Trinitrine provoquent une augmentation du débit coronaire.

Chez le rat, la Perhexiline et la Trinitrine assurent à la même dose, par voie orale, la même protection contre la nécrose myocardique provoquée par l'injection d'isoprotérénol.

b) à la périphérie :

La Perhexiline en injection intraveineuse abaisse la résistance vasculaire périphérique et augmente le débit fémoral. Elle modifie peu la pression artérielle.

A l'opposé, la Trinitrine abaisse la pression artérielle et n'agit pas sur les débits périphériques.

2) Action sur le myocarde

Chez le chien, la Perhexiline comme la Trinitrine
- réduisent la consommation en O2 / mn du ventricule gauche,
- abaissent le coefficient d'extraction myocardique en oxygène,
- entraînent une diminution du travail du ventricule gauche.

La Perhexiline peut supprimer l'excès de lactate myocardique et le pourcentage d'activité métabolique anaérobie du myocarde lorsque cet état métabolique pré-existe à son injection.

La Trinitrine, au contraire, fait apparaître un excès de lactate et son corollaire, l'activité métabolique anaérobie.

Enfin, à doses faibles (0,3 et 1 mg/kg), la Perhexiline entraîne une diminution du travail du ventricule gauche avec augmentation de l'efficacité de ce dernier.

A l'opposé, la Trinitrine entraîne une diminution du travail du ventricule gauche qui s'accompagne d'une diminution de l'efficacité ventriculaire.

3) Action sur le rythme et la contractilité cardiaque

Sur l'atrium isolé de cobaye, la Perhexiline possède des propriétés chronotrope et inotrope négatives alors que dans les mêmes conditions la Trinitrine possède les propriétés inverses.

Il est à remarquer que la Perhexiline se fixe sur la fibre musculaire et que son action inhibitrice se prolonge dans le temps en s'amplifiant, et cela malgré les lavages successifs de l'organe.

La Perhexiline à la dose de 500 µg/kg s'est montrée 3 fois moins active que la Trinitrine à la dose de 10 µg/kg sur les modifications de l'onde T provoquées par injection intraveineuse de pitressine chez le lapin.

Par contre, elle s'est révélée plus active sur les troubles du rythme.

L'injection intraveineuse de Perhexiline chez le chien anesthésié entraîne l'apparition d'une bradycardie. Cet effet n'est pas modifié par l'atropinisation, la vagotomie bilatérale ni par l'ablation du sinus carotidien (14), laissant suggérer ainsi une action directe du produit sur la membrane cellulaire.

Cette hypothèse est renforcée par les résultats des mesures effectuées après mise en place de micro-électrodes qui ont mis en évidence une prolongation des temps de dépolarisation et de repolarisation au niveau du muscle auriculaire (rat) et du noeud sino-auriculaire (lapin) (19).

II - ACTION SUR L'APPAREIL BRONCHO-PULMONAIRE

Chez le chien ayant subi un pré-traitement par l'histamine afin de déclencher un bronchospasme, l'injection intraveineuse de Perhexiline détermine une baisse de la résistance pulmonaire et une augmentation de la compliance (10).

Ces variations sont semblables à celles obtenues avec les dérivés nitrés (1).

III - ACTION SUR LA DIURESE

Les études comparatives avec l'hydrochlorothiazide chez le rat ont révélé un effet diurétique de la Perhexiline (5).

TABLEAU I

Diminution de la résistance vasculaire coronarienne sous Perhexiline

doses / temps	1,5 µg	25 µg	50 µg	100 µg
30 s	23,2%	36,6%	72,5%	94,5%
2 mn	24,7%	23,1%	82,4%	98,9%
5 mn	8,86%	12,2%	61,5%	78,5%
10 mn	4,8%	11,4%	27,1%	42,5%

Il s'agit de valeurs moyennes obtenues sur le coeur isolé de lapin perfusé à débit constant et dont la résistance vasculaire coronarienne a été augmentée de deux fois et demie par la perfusion d'une solution de vasopressine (300 U/l) à la vitesse de 0,05 ml/mn.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

-:-

D'origine essentiellement anglo-saxonne, elle ne confirme pas toujours les résultats de la pharmacologie animale.

I - ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

1) Hémodynamique cardiaque

Six malades atteints de sténose coronarienne ont reçu de la Perhexiline injectable par cathétérisme des cavités droites, un second cathéter étant placé dans le sinus coronaire (22).

Les effets suivants ont été notés :

- abaissement de l'index cardiaque
  (débit cardiaque rapporté à la surface corporelle)
- abaissement de l'index systolique
  (volume d'éjection systolique rapporté à la surface corporelle)
- ralentissement du rythme cardiaque
- diminution du travail du ventricule gauche
- diminution de la teneur en oxygène du sang sinusal.

Chez ces mêmes malades, le flux coronarien rapporté à la consommation d'oxygène, au travail du ventricule gauche et au rythme cardiaque, n'a pas subi de modifications. Cette absence d'action directe sur le flux coronarien chez l'homme ne confirme pas les travaux expérimentaux et laisse entendre que l'amélioration clinique produite par la Perhexiline pourrait ne pas être directement en relation avec une augmentation de ce flux.

2) Action sur la tension artérielle

Les études pharmacologiques prouvent que la Perhexiline n'a pas d'action significative sur la pression systolique ou diastolique chez les malades hypertendus ou normaux.

3) Tests de tolérance à l'effort

Une étude à double insu a été effectuée chez des volontaires soumis au test d'effort sur tapis roulant (12). La Perhexiline (400 mg/j) entraîne une diminution significative du rythme cardiaque après exercice par rapport au placebo. Cette action se manifeste dès le deuxième jour du traitement.

Il est très important de souligner que la Perhexiline réduit la tachycardie secondaire à l'effort mais ne modifie pas le rythme cardiaque au repos. Son action se différencie donc de celle des béta-bloquants qui entraînent une diminution du rythme cardiaque aussi bien au repos qu'à l'effort. La Perhexiline peut donc être prescrite chez des malades ayant un rythme cardiaque lent au repos.

4) Action anti-arythmique

Deux études à double insu ont été pratiquées chez des malades ambulatoires atteints d'arythmie chronique et porteurs d'un appareil de Holter permettant un enregistrement électrocardiographique continu (8). La Perhexiline à la dose de 400 mg/j a réduit les extrasystoles ventriculaires chez 9 malades sur 12.

II - ACTION SUR L'APPAREIL BRONCHO-PULMONAIRE

La spirométrie et la pléthysmographie effectuées sur 10 malades dont 5 étaient atteints d'asthme bronchique, après un traitement par la Perhexiline (400 mg/j pendant 8 jours), ont

montré que la résistance à l'expiration diminuait de 28 % (10, 11).

Une augmentation de la capacité respiratoire a été trouvée chez les asthmatiques, mais elle n'est pas significative.

La Perhexiline peut donc être prescrite chez des malades atteints d'angor et souffrant de syndromes pulmonaires chroniques tels que l'asthme.

III - ACTION SUR LA DIURESE ET SUR LE POIDS

La Perhexiline augmente la diurèse. L'augmentation n'est statistiquement significative que dans les 4 premières heures. L'accroissement de la diurèse n'est pas suivie de troubles électrolytiques significatifs.

Les pertes de poids observées durant le traitement pourraient être en relation avec l'augmentation de la diurèse. La variation de poids est en moyenne de - 2 %.

°°°

TOXICOLOGIE

(25)

-:-

I - TOXICITE AIGUE

1) Chez le rat

Les rats ayant reçu la Perhexiline à la dose de 5 000 mg/kg ont présenté au bout de 5 jours une incoordination motrice et une paralysie du train postérieur qui ont précédé la mort des animaux.

2) Chez le chien

L'administration orale d'une dose unique de 50 à 300 mg/kg de Perhexiline n'entraîne aucun trouble en dehors de vomissements.

L'administration orale d'une dose unique de 500 mg/kg est suivie de l'apparition de troubles cardio-vasculaires à type de chute de la pression artérielle et de bradycardie suivie de tachycardie compensatrice de la chute tensionnelle. On ne signale pas de trouble de l'électrocardiogramme. Ces troubles ont entraîné la mort de l'animal dans 50 % des cas en 24 heures après l'administration du produit.

II - TOXICITE SUBAIGUE

1) Chez le rat

L'administration orale de Perhexiline aux doses de 30 à 100 mg/kg par jour pendant 1 à 3 mois est suivie d'inappétence

avec perte de poids ; à la dose de 300 mg/kg par jour, on note un pourcentage élevé de morts après une diminution significative de la consommation de nourriture et du poids.

2) Chez le chien

La dose de 60 mg/kg par jour est bien supportée pendant 3 mois.Pour des doses plus élevées, on observe une diminution de l'appétit, des vomissements, des diarrhées, des pertes de poids, sans altération biologique ou histologique.

3) Chez le lapin

L'administration orale de Perhexiline aux doses de 300 à 500 mg/kg par jour pendant 10 jours a été suivie de la mort de deux animaux sur trois.

III - TOXICITE CHRONIQUE

1) Chez le rat

Les animaux ont bien supporté la dose de 100 mg/kg par jour pendant 18 mois ; on n'observe qu'une réduction de la consommation de nourriture, sans altération biologique ou histologique.

2) Chez le chien

Sur une étude de 12 mois à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg par jour, il n'a été constaté aucun trouble physiologique ou biologique.

IV - TERATOLOGIE

La Perhexiline a été administrée aux doses de 10, 30 et 100 mg/kg par jour à des rates fécondées du 7è au 16è jour de

la portée. Il n'y a pas eu d'interférence sur la conception ni sur la résorption utérine. De même il n'y a pas eu d'incidence sur la survie des nouveaux-nés.

Des lapines ont reçu 30, 100 et 300 mg/kg par jour de Perhexiline du 8è au 16è jour suivant l'insémination artificielle. Elles ont été sacrifiées le 29ème jour. Outre cinq morts chez les animaux ayant reçu 300 mg/kg par jour, le nombre des nouveaux-nés et leur poids étaient significativement réduits chez les animaux ayant reçu 100 mg/kg par jour. Pas de malformation notable chez les nouveaux-nés.

.°.

ETUDE CLINIQUE

-:-

Cette étude de la Perhexiline a été conduite chez des malades ambulatoires régulièrement suivis à la consultation du service de Médecine Interne que dirige le Pr. BOUVIER au C.H.U. de Bicêtre.

Ces patients atteints d'insuffisance coronarienne souffraient tous, à des degrés divers, d'angine de poitrine.

I - CONDUITE DE L'ETUDE

1) Indications

Cette étude a porté sur 20 malades (15 hommes et 5 femmes) : 5 étaient hospitalisés au départ et ont ensuite été suivis en consultation ; les 15 autres étaient ambulatoires.

Les âges extrêmes sont de 49 à 82 ans, avec une moyenne de 65,6 ans.

Ces 20 cas d'insuffisance coronarienne se décomposent ainsi :

- angor d'effort pur ..... 15 cas
- blockpnée d'effort ..... 1 cas
- angor spontané isolé ..... 1 cas
- angor d'effort et spontané ..... 3 cas

2) Posologie

Dans tous les cas la posologie de la Perhexiline a été de 2 comprimés par jour (soit 400 mg de maléate de Perhexiline) : 1 comprimé le matin et 1 le soir, avalés sans sucer ni croquer et sans les dissoudre, au moment des repas.

Dans 1 cas (obs. n° 16) la posologie a du être réduite à ½ comprimé matin et soir en raison d'une intolérance à la dose de 2 comprimés par jour.

Tous les malades à l'exception d'un seul (obs. n°2) étaient déjà traités par d'autres médications anti-angineuses d'action prolongée. Dans tous ces cas le traitement a été interrompu lors de la prescription de la Perhexiline, permettant ainsi de comparer son efficacité à celle des drogues précédemment prescrites.

3) Durée du traitement

La durée du traitement a été en moyenne de 3,8 mois, avec des extrêmes de 15 jours et 9 mois.

Dans 3 cas, le traitement a dû être interrompu en raison d'intolérance (obs. n°3, 4, 11)

II - OBSERVATIONS :

Observation n°1

Mr. THO..., 49 ans, obèse, souffre depuis 8 ans environ d'un angor d'effort. Les crises surviennent en moyenne 3 fois par semaine malgré un traitement par Péritrate (2 c/j) et Intensain (6c/j).

Traitement : Pexid (2c/j).

Le malade est revu 6 semaines plus tard : il ne présente plus de crises angineuses et supporte parfaitement le médicament. Le traitement a duré 9 mois avec la même efficacité et la même tolérance.

A noter que l'E.C.G. qui présentait avant traitement des ondes T plates dans les dérivations précordiales s'est amélioré (ondes T positives).

-

Observation n°2

Mme LAV..., 67 ans, présente une blockpnée d'effort de Froment (équivalent indolore de l'angor d'effort) qui se manifeste 5 à 6 fois par semaine. Elle est traitée par des suppositoires de Caréna.

Traitement : Pexid (2c/j)
Inophylline sédative

Les crises n'ont pas disparu, mais leur fréquence a diminué puisqu'elle n'était plus que de 3 par semaine au bout des 2 mois et demi de traitement.
Le produit a été parfaitement toléré.

-

Observation n°3

Mme CAL..., 59 ans, modérément hypertendue (18-10), présente une insuffisance coronaire d'effort traitée pratiquement sans succès par le Péritrate (2 c/j depuis 11 mois). En effet, les crises surviennent 2 fois par jour en moyenne.

Traitement : Pexid (2 c/j)

Une semaine plus tard, la fréquence et l'intensité des

crises n'ont pas diminué, mais surtout la malade se plaint de sensations vertigineuses avec instabilité à la marche et impression pseudo-ébrieuse.

La posologie est alors réduite à ½ comprimé matin et soir.

6 semaines plus tard, les crises ne se sont toujours pas modifiées et la malade arrête son traitement en raison de la persistance des sensations vertigineuses. Il est repris un mois plus tard, toujours à la posologie de ½ comprimé matin et soir : les sensations vertigineuses réapparaissent au bout de 3 jours, obligeant à l'arrêt définitif du traitement.

-

Observation n°4

Mme GUI..., 71 ans, hypertendue (19-11), souffre d'une insuffisance coronaire d'effort assez sévère dont les crises surviennent environ 10 fois par semaine. Elle est traitée depuis 2 ans par le Péritrate.

Traitement : Pexid (2 c/j)

La malade est revue au bout de 15 jours : l'efficacité sur les crises paraît nulle, mais la malade se plaint de vertiges, d'instabilité, elle a l'impression de "marcher sur un matelas".

Malgré la réduction de la posologie (½ comprimé matin et soir), Mme GUI... arrête le traitement en raison de la persistance de ces manifestations.

-

-

Observation n°5

Mr. HOU..., 67 ans, diabétique, hypertendu (19-11) depuis 3-4 ans, présente une insuffisance coronarienne d'effort traitée depuis 6 mois par Péritrate (2c/j). Le Péritrate a été

prescrit en relai de l'Intensain. Les crises surviennent environ 5 fois par semaine.

Traitement : Pexid (2c/j)
Tensionorme (1c/j)

Le malade est revu un mois plus tard : les crises ont totalement disparu : le produit est parfaitement toléré.

Cette efficacité et cette tolérance se sont poursuivies au cours des 3 mois qu'a duré le traitement.

-

Observation n°6

Mr. GRE..., 58 ans, a fait un infarctus myocardique antéro-apical il y a 2 ans pour lequel il suit un traitement anticoagulant. Il présente un angor d'effort dont les crises surviennent environ 3 fois par semaine. Après avoir été traité par le Péritrate, le malade prend actuellement de la Ségnotine 60.

Traitement : Sintrom
Pexid (2c/j)

Le malade est revu 3 mois plus tard : il ne présente plus aucune manifestation douloureuse. Il n'y a eu aucun problème de tolérance au cours des 5 mois et demi de traitement.

-

Observation n°7

Mr HAI..., 78 ans, hypertendu (21-12), souffre d'une artérite des membres inférieurs et d'une insuffisance coronarienne spontanée et d'effort qui se manifeste par 5 crises par semaine en moyenne. Il est traité par Hydergine, Dédyl et Intensain.

Traitement : Pexid (2c/j)
Hydergine - Dédyl puis Hydrosarpan 711

Les crises angineuses ne disparaissent pas, mais leur fréquence diminue : elles ne surviennent plus que 3 fois par semaine au bout des 2 mois de traitement. La tolérance a été excellente.

-

Observation n°8

Mr. MAL..., 60 ans, hypertendu (19-11), présente un angor d'effort pour lequel il a été traité par la Ségontine il y a 3 ans. Il ne prend actuellement aucun médicament et les crises surviennent environ 4 fois par semaine.

Traitement : Pexid (2c/j)
Aldomet (3c/j)

Les crises disparaissent totalement. La tolérance est excellente au cours des 3 mois de traitement.

A noter une nette amélioration du tracé E.C.G. qui présente une régression des signes d'ischémie.

-

Observation n°9

Mr. GAU..., 56 ans, est un obèse goutteux qui présente une hypertension (18-11) et un angor d'effort. Il est acutellement traité par le Péritrate qui a nettement réduit la fréquence des crises angineuses (4 à 5 par semaine au lieu de 1 à 2 par jour).

Traitement : Pexid (2c/j)
Aldomet

La fréquence des crises est pratiquement restée identique (3 à 4 par semaine). Il n'y a eu aucun problème de tolérance au cours des 3 mois de traitement.

-

Observation n° 10

Mme BEN..., 71 ans, a fait un infarctus postéro-inférieur il y a environ 6 mois (les anticoagulants sont arrêtés depuis 3 mois). Elle se plaint de douleurs rétrosternales spontanées nocturnes et d'effort diurnes, environ 3 par jour, malgré un traitement par Intensain.

Traitement : Pexid (2c/j)

Les manifestations douloureuses disparaissent totalement. Le produit est parfaitement toléré au cours des 2 mois de traitement.

A noter une nette regression de l'ischémie postéro-inférieure et antérieure sur l'E.C.G.

-

Observation n° 11

Mr. ETI..., 65 ans, souffre d'un angor d'effort isolé pour lequel il est traité par Péritrate et Intensain. Les crises surviennent en moyenne 5 à 6 fois par semaine.

Traitement : Pexid (2c/j)

Dès le 3ème jour apparaissent des sensations vertigineuses qui font que le malade ne prend pas régulièrement ses comprimés. Malgré une réduction de la posologie (½ comprimé matin et soir), les troubles persistent et le traitement est interrompu au bout de la 2ème semaine.

Il est à noter cependant que la fréquence des crises était passée à 3 ou 4 par semaine.

-

Observation n° 12

Mr. BRI..., 69 ans, diabétique hypertendu (22-12), présen-

te un angor d'effort traité par Péritrate (2c/j) et Intensain (4 c/j). Il était traité auparavant par Ségontine et Intensain. Les crises surviennent en moyenne 10 fois par semaine.

L'E.C.G. objective une hypertrophie ventriculaire gauche et un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré.

Traitement : Pexid (2 c/j)
Aldomet (4 c/j)
Népressol (1c/j)
Daonil

Un mois plus tard, la fréquence des crises n'est plus que de 3 à 4 par semaine. Deux mois après le début du traitement, le malade ne présente plus aucune manifestation angineuse. La tolérance a été excellente au cours des 4 mois de traitement .

A noter l'absence d'amélioration des signes E.C.G.

-

Observation n° 13

Mr. FOR...., 64 ans, hypertendu (21-11), souffre d'un angor d'effort pour lequel il prend du Péritrate (2c/j) depuis 2 ans. Les crises surviennent environ 4 fois par semaine.

Traitement : Pexid (2c/j)
Aldomet (3c/j)
Valium 5 (2c/j)

Au bout d'un mois et demi, les crises surviennent 3 fois par semaine. A la fin du traitement (3 mois ½), leur fréquen - ce est inférieure à 1 par semaine.

Par ailleurs, les palpitations dont se plaignait le malade ont disparu.

Aucun problème de tolérance

-

Observation n° 14

Mr. WEI..., 77 ans, hypertendu (21-11), présente un angor d'effort résiduel après un infarctus myocardique remontant à 8 ans. Après avoir pris du Péritrate, il est actuellement traité par Ségontine 60 (3c/j) et Intensain (3c/j). Les crises surviennent en moyenne 6 fois par semaine.

Traitement : Pexid (2c/j)
Tensionorme

A la fin du traitement (2 mois ½), la fréquence des crises n'est plus que de 2 par semaine. Il n'y a eu aucun problème de tolérance.

-

Observation n° 15

Mr. GUE..., 54 ans, aurait fait un infarctus myocardique (discutable) il y a 3 ans pour lequel il est toujours sous traitement anticoagulant. Il présente un angor d'effort et spontané (rares crises nocturnes) traité par Péritrate, qui donne lieu à 7 à 8 crises par semaine au total.

Traitement : Pexid (2c/j)
Sintrom (½c/j)

Les crises disparaissent totalement. Le produit est parfaitement toléré au cours des 4 mois de traitement.

-

Observation n° 16

Mme SIC..., 82 ans, souffre d'une artériopathie et d'une insuffisance coronarienne qui se manifeste par des crises spontanées survenant 2 à 3 fois par semaine depuis 3 ans. (Pratiquement aucun effort physique n'est fait en raison d'une coxarthrose). Elle est traitée par Hydrosarpan 711 et Ségontine.

Traitement : Pexid (2c/j)

Au bout de 4 jours, la malade se plaint de sensations pseudo-vertigineuses avec impression d'instabilité (sûrement majorée du fait de la coxarthrose). La posologie est réduite à ½ comprimé le matin et le soir.

Mme SIC... est revue 2 semaines plus tard : les sensations vertigineuses et les phénomènes d'instabilité ont disparu ; les crises ne surviennent plus qu'une fois par semaine.

Le traitement a été poursuivi à la même posologie (½ comprimé matin et soir) pendant 3 mois : les sensations vertigineuses n'ont pas réapparu et la malade présentait moins d'une crise par semaine à la dernière consultation.

-

Observation n° 17

Mr. BER..., 55 ans, obèse hypertendu (20-12), présente un angor d'effort qui donne lieu à 2 à 3 crises quotidiennes. Après avoir été traité par l'Intensain, il prend actuellement du Péritrate (2c/j).

Traitement : Pexid (2c/j)
Sintrom (3/4c/j)

Les 3 premiers jours, le malade ressent quelques brûlures épigastriques apparaissant ½ heure après la prise du comprimé; ces brûlures disparaissent spontanément sans nécessiter de réduction de la posologie.

Le traitement a duré 3 mois. Les crises angineuses se sont progressivement espacées (2 par semaine au 2ème mois) avant de disparaître totalement.

-

Observation n° 18

Mr. POR..., 74 ans, souffre d'un angor d'effort traité par Péritrate (2c/j) et qui donne lieu à environ 3 crises par semaine.

Traitement : Pexid (2c/j)

Les manifestations angineuses disparaissent totalement. Il n'y a eu aucun problème de tolérance au cours des 2 mois de traitement.

-

Observation n° 19

Mr. BOU..., 64 ans, obèse hypertendu (23-13), présente un angor d'effort dont les crises surviennent en moyenne 4 fois par semaine. Il est traité par Aldomet (4c/j) et Péritrate (2c/j).

Traitement : Pexid (2c/j)
Aldomet (4c/j)
Népressol (1c/j)

Au cours de la première semaine, le malade se plaint de brûlures épigastriques qui disparaissent spontanément ensuite sans réduction de la posologie.

La fréquence des manifestations angineuses est nettement diminuée puisqu'elle n'est plus que de 1 par semaine.

Le traitement a été poursuivi pendant 7 mois.

-

Observation n° 20

Mr. MEJ..., 72 ans, présente un angor d'effort post-infarctus (celui-ci date de 5 ans environ) sur lequel le Péritrate (2c/j) a une bonne efficacité. Les crises surviennent en moyenne 2 fois par semaine.

Traitement : Pexid (2c/j)

Les manifestations angineuses disparaissent totalement . Il n'y a eu aucun problème de tolérance au cours des 5 mois de traitement.

III - RESULTATS

Soulignées par tous les auteurs, la difficulté extrême que l'on éprouve à établir des critères valables lorsqu'il s'agit d'apprécier l'efficacité d'un produit destiné à prévenir les crises angineuses, et l'importance des facteurs psychiques et de l'effet placebo, nous ont fait choisir comme seul critère d'efficacité thérapeutique la réduction du nombre des accès douloureux, sans tenir compte des modifications du caractère des accès.

Les résultats nous semblent particulièrement probants puisque, sur les 20 cas, on constate :

- II résultats excellents, c'est-à-dire une disparition totale des accès angineux en fin de traitement (obs. n°1,5,6,8 10, 12,15,16,17,18,20)

- 3 résultats bons : si l'on relève encore quelques cri - ses angineuses, elles sont rares (obs. n° 13,14,19)

- 2 résultats moyens : le nombre des crises a sensible -

ment diminué (obs. n°2, 7)

- 1 échec (obs. n°9)

- 3 arrêts du traitement pour intolérance (obs.n°3,4,11).

On peut donc considérer qu'il existe 14 résultats excellents et bons sur 17 cas interprétables, soit 82%.

Il faut reconnaître que ce pourcentage de succès clinique dans l'angine de poitrine d'effort et / ou spontanée est rarement atteint avec les thérapeutiques médicamenteuses utilisées jusqu'alors.

IV- COMPARAISON A D'AUTRES THERAPEUTIQUES ANTI-ANGINEUSES

Tous les malades de cette étude, à l'exception d'un seul (obs. n°2), étaient traités régulièrement et depuis plusieurs mois par d'autres thérapeutiques anti-angineuses, notamment :

- tétranitrate (Péritrate) : 15 fois
- carbocromène (Intensain) : 8 fois
- prénylamine (Ségontine) : 5 fois

Huit de ces malades avaient reçu simultanément plusieurs de ces anti-angineux (obs. n°1,5,6,7,11,12,14,17).

Rappelons que dans tous les cas le traitement a été in - terrompu lors de la prescription de la Perhexiline.

Le tableau II illustre les résultats obtenus sur les accès angineux avec ces produits au moment où la Perhexiline a pris leur relais, et ceux obtenus avec la Perhexiline.

Comparaison des résultats

* Chez 11 de ces 19 malades, les résultats ont été réellement spectaculaires. En effet, chez ces malades, la moyenne hebdomadaire était de 8 crises avec les autres anti-angineux, avec des extrêmes à 2 et 28 :

- dans 10 cas, les crises d'angor ont complètement disparu sous Perhexiline, et ce durant des traitements poursuivis pendant 4 mois en moyenne avec des extrêmes de 2 et 9 mois (obs. n°1,5,6,8,10,12,15,17,18,20)

- dans 1 cas, la fréquence des crises est passée de 3 à moins d'une par semaine (obs. n°16)

Nous classons ces 11 résultats comme très bons.

* Dans 3 cas, l'action de la Perhexiline, sans être complète, a été nettement supérieure à celle des médications antérieures :

- 2 malades qui présentaient 3 à 4 crises par semaine sous Péritrate n'en ont plus présenté qu'une sous Perhexiline (obs. n°13,19)

- dans un cas où la Perhexiline a remplacé Intensain et Ségontine, les crises sont passées de 6 à 2 par semaine (obs. n°14).

Nous classons ces 3 résultats comme bons.

* Dans un cas, l'action de la Perhexiline a été légèrement supérieure à celle de l'Intensain précédemment prescrit :3 crises au lieu de 6 par semaine (obs. n°7).

Nous classons ce résultat comme moyen.

* Dans un cas, l'action de la Perhexiline a été à peine supérieure à celle du Péritrate : 3 à 4 crises par semaine au lieu de 4 à 5 (obs. n°9).

Nous classons ce résultat comme seul échec réel.

Cependant, on peut également considérer comme négatifs les 3 cas (obs, n°3,4, 11) où les malades ont abandonné le traitement pour intolérance.

V - TOLERANCE

1) Clinique

Elle a été appréciée par un interrogatoire dirigé et par l'examen clinique lors des consultations successives.

Elle a été parfaite dans 14 cas.

Dans 2 cas, quelques brûlures épigratriques ont été relevées au cours de la première semaine de traitement ; elles ont été spontanément régressives, n'obligeant ni à l'arrêt du traitement, ni à une réduction de la posologie (obs. n° 17, 19).

Dans 4 cas sont apparues des sensations pseudo-vertigineuses, pseudo-ébrieuses, d'instabilité (impression de "marcher sur un matelas"), sans troubles neurologiques associés, qui ont amené dans 3 cas à interrompre le traitement (obs. n°3,4, 11) ; dans un cas, une réduction de la posologie à un demi comprimé matin et soir a entraîné la disparition des troubles et permis la poursuite du traitement (obs. n° 16).

Il faut noter qu'aucun de ces 5 patients n'a pu communiquer avec l'un des autres, ce qui élimine tout facteur subjectif de "contamination psychologique".

2) Biologique

Chaque fois qu'il a été possible, un dosage du cholestérol total, des lipides totaux, de l'urémie, de la glycémie et des transaminases sériques, ainsi qu'une recherche d'albuminurie, ont été réalisés avant et après le traitement par la Perhexiline.

On ne constate aucune anomalie imputable à la Perhexiline dans les 16 cas où le contrôle biologique a été effectué (tableau III).

Les quelques variations observées en plus ou en moins restent toujours dans la limite des taux normaux :

- dans les 16 cas où l'urée sanguine a été dosée avant et après traitement, on constate une baisse moyenne, non significative, de 1%.

- dans les 16 cas où la glycémie a été dosée avant et après traitement, la baisse moyenne de 1% est également non significative.

- chez 12 malades, le taux des transaminases sériques (S.G.P.T. et S.G.O.T.) recherché avant et après traitement se révèle strictement normal.

Notons en particulier le cas de deux des trois malades ayant cliniquement mal supporté le traitement, chez lesquels :

- l'urée sanguine est restée pratiquement identique

  0,28 ⟶ 0,34 g/l

  0,30 ⟶ 0,32 g/l

- la glycémie à peine diminuée

1 ⟶ 0,92 g/l

1,06 ⟶ 0,98 g/l

- et les transaminases tout à fait normales

SGOT

10 ⟶ 13 U.I.

11 ⟶ 16 U.I.

SGPT

10 ⟶ 11 U.I.

8 ⟶ 12 U.I.

°.°

TABLEAU II

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS

Obs. N°	Sexe	Age	Trait.avant Thérapeutique utilisée	Perhexiline Nombre de crises	Après trait. Posologie	Perhexiline Nombre de crises	Durée des traitements Perhexiline en mois	Tolérance clinique	Tolérance biologique	E.C.G.	Résultats cliniques
1	H	49	Péritrate Intensain	3 /sem	2 c/j	0	9 mois	T.B.	T.B.	amélioration	+++
2	F	67	Suppo.Carédna	5 à 6/sem	2 c/j	4 à 3/sem.	2 mois½	T.B.	T.B.	non modifié	+
3	F	59	Péritrate	2 /jour	2c/j puis 1c/j puis arr.	2/j	2 mois	vertiges	T.B.	non modifié	arrêt du traitement.
4	F	71	Péritrate	10 /sem	2c/j puis 1c/j puis arr.	10 /sem	1 mois	vertiges	T.B.	non modifié	arrêt du traitement
5	H	67	Péritrate Intensain	5 /sem	2 c/j	0	3 mois	T.B.	T.B.	non modifié	+++
6	H	58	Péritrate Ségontine	3 /sem	2 c/j	0	5 mois½	T.B.	T.B.	non modifié	+++
7	H	78	Hydergine Dédyl Intensain	5 /sem	2 c/j	3 / sem.	2 mois	T.B.	T.B.	non modifié	±
8	H	60	Ségontine	4 /sem	2 c/j	0	3 mois	T.B.	T.B.	nette amélioration	+++
9	H	56	Péritrate	4-5 /sem	2 c/j	3-4 /sem	3 mois	T.B.		non modifié	échec
10	F	71	Intensain	3 /j	2 c/j	0	2 mois	T.B.		notte amélioration	+++
11	H	65	Péritrate Intensain	5-6/sem.	2c/j puis ½ c 2 f/j puis arr.	3-4 /sem	15 jours	vertiges		non modifié	arrêt du traitement
12	H	69	Intensain Ségontine Péritrate	10 /sem	2 c/j	0	4 mois	T.B.	T.B.	non modifié	+++

TABLEAU II (suite)

Obs. N°	Sexe	Age	Trait.avant Thérapeutique utilisée	Perhexiline nombre de crises	Après trait. Posologie	Perhexiline Nombre de crises	Durée des traitements Perhexiline	Tolérance clinique	Tolérance biologique	E.C.G.	Résultats cliniques
13	H	64	Péritrate	4 /sem	2 c/j	- de 1 /s.	3 mois ½	T.B.	T.B.	non modifié	++
14	H	77	Péritrate Ségontine Intensain	6 /sem	2 c/j	2 /sem.	2 mois ½	T.B.	T.B.	non modifié	++
15	H	54	Péritrate	7-8/sem.	2 c/j	0	4 mois	T.B.	T.B.	non modifié	+++
16	F	82	Ségontine	2-3/sem.	2 c/j et 1c/j en 2 fois.	- de 1/s.	3 mois	T.B. à posol.réd.	T.B.	non modifié	+++
17	H	55	Péritrate Intensain	2-3 /j	2 c/j	0	3 mois	q.q.brû-lures.est. dur.les 2-3 prem.J	T.B.	non modifié	+++
18	H	74	Péritrate	3 /sem	2 c/j.	0	2 mois	T.B.	T.B.	non modifié	+++
19	H	64	Péritrate	4 /sem	2 c/j.	1 /sem	7 mois	q.q.brûl. est.lère sem.spont. calmées		non modifié	++
20	H	72	Péritrate	2 /sem	2 c/j	0	5 mois	T.B.	T.B.	non modifié	+++

Interprétation des résultats : excellent +++ disparition complète des crises
bon ++ très rares crises
moyen + nette diminution du nombre des crises
échec

N.B.1. Dans la colonne "Tolérance biologique" les cases blanches correspondent aux malades chez lesquels les examens biologiques n'ont pas été effectués.

N.B.2. Lors du traitement par la Perhexiline, les malades étaient déjà sous traitement anti-angineux.

TABLEAU III

DOSAGES BIOLOGIQUES AVANT ET APRES TRAITEMENT PAR LA PERHEXILINE

Obs. n°	CHOLESTEROL	LIPIDES TOTAUX		UREE N:0,30 ±0,15		GLYCEMIE N:0,9 à 1,15g/l		SGPT N : < 17 U I		SGOT N : < 17 UI	
	Av. après	Avant	après	Avant	après	Avant	après	Avant	après	Avant	après
1	2,32 2,52	8	8,20	0,32	0,30	0,96	0,93	6	8	10	12
2	2,22 2,40	7,42	7,00	0,47	0,38	0,92	0,96	12	10	12	16
3	2,58 2,72	8,20	8,10	0,28	0,34	1	0,92	10	11	10	13
4	2,68 2,37			0,30	0,32	1,06	0,98	8	12	11	16
5	2,84 2,80	10	9	0,44	0,40	1,72	1,32				
6	3,20 3	12	10	0,36	0,40	0,90	1				
7	2,58 2,50			0,54	0,58	0,80	0,88	5	11	6	11
8	3 2,92	9,60	9,20	0,46	0,38	0,92	0,92	6	8	14	12
12	2,28 2,44			0,48	0,42	1,66	1,22	6	6	12	12
13	2,58 2,50			0,28	0,32	1	0,88	8	8	8	12
14	3,44 3,00			0,68	0,56	0,84	0,96				
15	3,12 3,10	11	10	0,80	0,62	1,08	0,93	8	6	9	10
16	3 2,80	10,20	11,00	0,45	0,45	1,12	1,08	8	10	11	14
17	3,22 3,9	14	13,10	0,32	0,37	0,80	0,96	7	9	13	15
18	2,48 2,40			0,33	0,34	1	0,88	9	10	10	12
20	2,57 2,50			0,36	0,39	1	0,92				

IV - COMMENTAIRES

Au terme de cette étude de la Perhexiline sur 20 patients atteints d'insuffisance coronarienne (angine de poitrine d'effort et/ ou spontanée) il est permis de conclure à une efficacité remarquable du produit dans 14 cas sur 17 interprétables, soit 82%, avec disparition totale (II cas) ou presque totale (3 cas) des accès douloureux.

Il faut souligner qu'il s'agissait de patients déjà traités par d'autres anti-angineux ; l'action de la Perhexiline s'est révélée constamment supérieure à celle de ces médications.

D'autres travaux cliniques français, dont certains ont utilisé la technique du double-aveugle, font état de pourcentages analogues de très bons et bons résultats. Certains ont été réalisés sur des malades souffrant d'un angor sévère, invalidant, souvent rebelle aux thérapeutiques les plus éprouvées, et même chez des malades souffrant d'un état de mal angineux.

1) Indications - Contre-indications

Le profil thérapeutique de la Perhexiline nous paraît clairement découler des constatations faites au cours de cette étude.

A notre avis, ces indications recouvrent toutes les manifestations de l'insuffisance coronarienne se traduisant par un état angineux chronique, quelle qu'en soit la gravité. Nous reviendrons ultérieurement sur la place de ce produit dans le traitement de l'angor.

Quant à l'effet sur les troubles du rythme que l'on était en droit d'attendre à la suite des expertises pharmacologiques,

il ne paraît pas flagrant.

Au cours de cette étude, nous n'avons pas trouvé de contre-indication à la Perhexiline et nous n'en voyons pas qui puisse limiter son emploi.

La Perhexiline a été associée aux médications habituelles sans interférence de l'une sur les autres ; en particulier, elle n'a pas modifié la coagulabilité des malades sous antivitamine K. Nous ne l'avons pas associée aux inhibiteurs de la mono-amine-oxydase. Son emploi ne nous paraît donc pas nécessiter de précautions particulières.

2) Tolérance

Des phénomènes de type instabilité, sans troubles neurologiques associés, ont obligé à interrompre le traitement dans 3 cas. Dans 2 autres cas, ces phénomènes ont disparu avec une réduction de la posologie, permettant la poursuite du traitement.

Cet effet, que l'on retrouve dans tous les travaux cliniques, semble dû à la posologie standard qui nous paraît trop élevée pour certains sujets. Il est à noter cependant que, malgré une réduction de la posologie, les troubles ont persisté dans les 3 cas où le traitement a été interrompu.

Enfin, les comprimés ne doivent être ni sucés ni croqués, auxquels cas ils entraînent une sensation de brûlure de l'oropharynx.

Quant à la tolérance biologique, elle a été parfaite dans les 16 cas où les tests ont été effectués avant et après traitement.

3) Posologie - Durée du traitement

Dans cette étude, la posologie de 2 comprimés par jour en deux prises n'a jamais été dépassée car elle nous est toujours apparue suffisante.

Cependant, il semble que dans certains cas un comprimé et demi, voire un seul comprimé en deux prises par jour constituerait une dose suffisante pour obtenir de bons résultats, d'autant que ces posologies réduisent l'incidence des phénomènes d'intolérance signalés précédemment.

Nous n'avons pas réalisé, dans cette étude, de traitement à posologie dégressive ou croissante.

L'activité de la Perhexiline se manifeste en quelques jours ; elle se prolonge également quelques jours après l'arrêt du traitement.

Comme les autres thérapeutiques de la maladie coronarienne, la Perhexiline nous semble pouvoir être prescrite sans limitation de durée ; son activité ne s'est jamais épuisée,même dans le cas où elle a été prescrite pendant 9 mois consécutifs.

4) Modifications de l'électrocardiogramme

Les modifications électrocardiographiques parfois constatées (dans le sens d'une amélioration, jamais d'une aggravation) ne nous ont pas paru suffisamment significatives pour être retenues.

°°°

PLACE DE LA PERHEXILINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGOR

-:-

ANGOR COMMUN

Dans l'angine de poitrine commune, définie par des douleurs d'effort espacées, peu fréquentes, déclenchées par des circonstances identiques pour un malade donné, outre les prescriptions hygiéno-diététiques classiques, le traitement médicamenteux vise essentiellement la douleur angineuse, les anticoagulants ne trouvant pas leur indication dans cette forme.

Le traitement curatif de la crise angineuse reste la Trinitrine dont la prescription doit être très libérale en raison de son efficacité, de sa tolérance et de l'absence de toxicité (une seule contre-indication : le glaucome). Aussi le malade devra-t-il toujours avoir sur lui des dragées de Trinitrine qu'il croquera au moment de la crise.

Mais si la Trinitrine calme efficacement la douleur, elle n'agit pas sur le nombre des crises ; c'est en quelque sorte une thérapeutique "instantanée". Aussi est-il nécessaire d'instituer un traitement préventif des crises angineuses qui a pour but d'espacer, voire d'éviter celles-ci.
Il paraît actuellement raisonnable d'adopter le schéma thérapeutique suivant :

- Dans un premier temps, prescription d'une médication de type "vaso-dilatateur coronaire". Sous ce terme générique qui nous paraît impropre, nous rangeons de nombreux produits (Pé -

ritrate, Persantine, Segontine 60, Modacor, Corflazine,Vascoril, Cardiwell, etc...) dont le mécanisme d'action est souvent mal connu.

Certains n'ont aucune action sur les coronaires ; d'autres, expérimentalement actifs sur des coronaires animales saines, ont une efficacité douteuse sur les coronaires humaines athéroscléreuses. Ils suffisent néanmoins dans une bonne proportion des cas à espacer ou éviter les crises douloureuses.

Dans tous les cas un traitement sédatif doit être associé.

- Dans un deuxième temps, c'est-à-dire si les médications précédentes se sont révélées inefficaces, il est nécessaire de s'adresser à des médications réputées plus actives.

C'est ici, à notre avis, que le Pexid trouve sa place, puisque son action s'est révélée manifestement supérieure à celle des "vaso-dilatateurs coronaires". Il mérite donc d'être prescrit avant la Cordarone et les β- bloquants dont les inconvénients et les contre-indications limitent l'emploi. Le Pexid n'ayant été substitué au cours de cette étude ni à la Cordarone, ni aux β-bloquants, il ne nous est pas permis de le situer par rapport à ces produits sur le plan de l'efficacité.

ANGOR REBELLE

L'angor rebelle étant défini comme un angor avec douleurs fréquentes pour lesquelles on a épuisé les ressources de la thérapeutique traditionnelle, il s'agit d'une maladie invalidante pour laquelle le recours à des médications actives est indispensable.

A notre avis, le Pexid trouve ici sa place en premier lieu

en raison de son efficacité, de sa tolérance et de l'absence de contre-indications.

En cas d'échec, il semble alors permis d'en arriver aux β-bloquants dont les contre-indications (insuffisance cardiaque, bradycardie, maladie asthmatique, ulcère gastro-duodénal) rendent l'utilisation assez délicate.

Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase doivent rester une médication d'exception en raison de leurs dangers (hypotension orthostatique), de leurs contre-indications (affections hépatiques, diabète, syndrome d'excitation psychique), des incompatibilités alimentaires (fromage fermenté, alcool) et surtout médicamenteuses très nombreuses (rappelons à ce sujet que nous n'avons pas associé le Pexid aux I.M.A.O.).

Les tentatives chirurgicales d'amélioration de la vascularisation myocardique bénéficient d'un essor assez récent qui paraît justifié (pontage aorto-coronaire, opération de Vineberg) ; outre le terrain, leur indication dépend essentiellement des résultats de la coronarographie.

Enfin, l'Iode 131 reste une thérapeutique exceptionnelle et à double tranchant en raison du passage en hypothyroïdie qui favorise la progression de l'athérosclérose coronarienne.

ANGOR EVOLUTIF

Il se définit comme un angor d'apparition récente ou surtout secondairement aggravé chez un angineux ancien.

Cette forme impose impérativement :
- l'arrêt immédiat de l'activité pendant au moins un mois
- le repos absolu au lit pendant 2 à 3 semaines.

- l'héparinothérapie relayée par les antivitamines K.

Le traitement symptomatique et préventif de la douleur angineuse, qui doit être associé à ces 3 impératifs, laisse ici encore, à notre avis, une place au Pexid qui n'interfère pas avec le traitement anticoagulant.

Il ne faut cependant pas en attendre, bien entendu, une action sur l'évolutivité même de la maladie.

ANGOR POST-INFARCTUS

L'absence de contre-indications cardiologiques autorise l'utilisation du Pexid dans cette forme.

°°°

C O N C L U S I O N S

Le profil thérapeutique de la Perhexiline, traitement de fond de l'angor, nous paraît découler des constatations faites au cours de cette étude.

A notre avis, ses indications recouvrent toutes les manifestations de l'insuffisance coronarienne se traduisant par un état angineux chronique quelle qu'en soit la gravité.

Nous n'avons pas découvert de contre-indication à la Perhexiline et ne voyons pas de contre-indication théorique limitant son emploi.

La posologie moyenne de 2 comprimés par jour en deux prises nous est toujours apparue suffisante. Cependant, il nous semble que dans certains cas, un comprimé et demi, voire un seul comprimé par jour en deux prises constituerait une dose suffisante pour obtenir de bons résultats, d'autant que ces posologies réduisent l'incidence des phénomènes d'instabilité qui ont été constatés au cours de cette étude et qui semblent avoir pour origine une posologie trop élevée.

L'efficacité de la Perhexiline s'est révélée constamment supérieure à celle des anti-angoreux auxquels elle a été substituée.

L'activité de la Perhexiline se manifeste en quelques jours et se prolonge également quelques jours après l'arrêt du traitement.

Comme les autres thérapeutiques de la maladie coronarienne, la Perhexiline nous semble pouvoir être prescrite sans limitation de durée, et nous n'avons pas observé d'épuisement de son activité, même dans le cas où elle a été utilisée durant 9 mois consécutifs.

La Perhexiline a été associée aux médications habituelles sans interférence de l'une sur les autres. Elle n'a pas modifié la coagulabilité sanguine des malades sous antivitamine K. Nous ne l'avons pas associée aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

Son emploi ne nous paraît donc pas nécessiter de précautions particulières.

En conclusion, nous pensons que la Perhexiline mérite de figurer parmi les médications les plus actives dans l'arsenal thérapeutique contre l'angine de poitrine.

.°.

Vu :
Le Président :

Signé : J.B. BOUVIER

Vu :
Le Doyen :

Signé : P. CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - AVIADO D.M., FOLLE L.E., BELLET S.
Cardiopulmonary effect of glyceryl trinitrate and isorbide dinitrate.
Cardiologia, 1968, 52, 287.

2 - BERNASCONI P., DUBOISSET M., HAFIAN C.
Etude clinique de l'activité et de la tolérance de la perhexiline (Pexid) chez 30 malades.
Sem.Hôp.Paris (Thér.),1973,49,(5-6),385-391.

3 - BOUVIER J.B., PASSERON J.
Etude clinique de la Perhexiline en médecine interne
Méd.Prat. 1973, 508, (avril 3), 67-70.

4 - BURNS-COX C.J., CHANDRASEKHAR K.P., IKRAM H., PEIRCE T.H.
Clinical evaluation of perhexiline maleate in patients with angina pectoris.
Brit.med.J., 1971,4,(5787), 586-588.

5 - CAUSA P., PERRI G.C.
Comparative assay of diurectic activity of 2-(2,2 dicyclohexylethyl) piperdine-maleate and hydrochlorothiazide in rat by oral administration.
Arzneimittel-Forsch., 1971, 21, 114-115.

6 - CHARLIER R.
Antianginal drugs.
Springer- Verlag Berlin, Heidelberg, New-York. 1971.

7 - CHO Y.W., BELEJ M., AVIADO D.M.
Pharmacology of a new antianginal drug : Perhexiline I. Coronary circulation and myocardial metabolism.
Chest, 1970, 58,(6), 577-580.

8 - DRAKE F.T., SINGER D.H., HARING O., DIRNBERGER G. 53.
Evaluation of anti-arrhythmic efficacy of perhexiline maleate in ambulatory patients by Holter monitoring.
Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 52-63.

9 - FAYARD J.M., GAY J., OURBAK P., QUESTE M., MAURICE P.
Un nouveau traitement de l'insuffisance coronaire : le maléate de Perhexiline.
Nouv. Presse Med. 1973, 2, (23), 1583-1584.

10 - FEINSILVER O., CHO Y.W., AVIADO D.M.
Pharmacology of a new antianginal drug : Perhexiline III, Broncho-pulmonary system in the dog and humans.
Chest, 1970, 58, (6) ,558-561.

11 - FEINSILVER O., AVIADO D.M., CHO Y.W.
Bronchopulmonary effects of perhexiline.
Clin. Res., 1969, 17, 414.

12 - GRUPP I.L., BUNDE C.A., GRUPP G.
Effects of perhexiline maleate on exercise-induced tachycardia.
J. Clin. Pharmacol., 1970, 10, (5), 312-315.

13 - HIRSHLEIFER I.
Perhexiline maleate in the treatement of angina pectoris.
Curr. Ther. Res. 1969, 11,(3), 99-105.

14 - HUDAK W.J., LEWIS R.E., KUHN W.L.
Cardiovascular pharmacology of perhexiline.
J. Pharmacol. exp. Ther., 1970, 137, (2), 371-382.

15 - JULIEN J.L., BOUTET M.L., CORONE P.
Etude d'un nouvel anti-angineux, le maléate de perhexiline.
Gaz. Méd. *Fr. 1973, 80, (20), 3449-3463.

16 - LEESON G.A., ZEIGER A.V., LANG.J.F., WRIGHT G.J.
Metabolic fate of perhexiline 14 C maleate.
Fed. Proc., 1969, 28, 798.

17 - LUCCIONI R., TRIGANO J.A., SCARBONCHI M.
Essai clinique de la perhexiline dans le traitement de l'angine de poitrine et des coronaropathies ischémiques chroniques.

(Etude en double aveugle croisée, évaluation statistique des résultats).
Corse Médit. 1973, (245), 153-160.

18 - LYON L.J., FISCH S., NEVINS M.A., HENRY S.
Perhexiline maleate in treatement of angina pectoris.
Lancet, 1971, I, (7712), 1272-1274.

19 - MATSUO S., CHO Y.W., AVIADO D.M.
Pharmacology of a new antianginal drug : Perhexiline II. Heart rate and transmembrane potential of cardiac tissue.
Chest, 1970, 58, (6), 581-585.

20 - OLIVEIRA J.M., AMADO J.A. Jr.
Maleato de perhexiline no tratemento da anginalde peito.
Hospital (Rio de Janeiro), 1970,77,(5),1511-1518.

21 - ROBERTS L.N. MASON G.P.
Clinical trial of a new antianginal drug : perhexiline maleate.
J. Clin. Pharmacol., 1972, 12, (8/9), 342-348.

22 - ROWE G.G., SPRING D.A., AFONSO S.
Systemic and coronary hemodynamic effects of perhexiline
Arch. int. Pharmacodyn. 1970,187,(2),377-393.

23 - SCEBAT L., GAY J., GERBAUX A.
Utilisation du maléate de perhexiline dans le traitement de l'angine de poitrine.
Ann. Cardiol., 1973, 22, (3), 247-250.

24 - SNAPIER A.J.
Contribution à l'étude clinique d'un nouveau médicament anti-angineux, le maléate de 2 (2,2-dicyclohexyléthyl)pipéridine (la perhexiline), dans le traitement de l'angine de poitrine.
Thèse de Médecine, 1972, Clermont-Ferrand.

25 - SOULAIRAC A.
Expertise pharmacologique.

26 - WAREMBOURG H., CARRE A., KETELERS J. Y.
Essai clinique d'un nouvel anti-angoreux : le maléate de perhexiline.

Lille méd., 1973, 18, (4,supplt 2), 478-482.

27 - WINSOR T.

Clinical evaluation of perhexiline maleate
Clin. Pharmacol. Ther.1970, II, (I), 85-89.

28 - WRIGHT G.J.

Integration of analytical and radioactive methodology for determining metabolism of perhexiline maleate. Alpha Acad. Pharm. Sci. (Symposium on analysis of drugs in biological fluids). Washington D.C., 15/18 Nov. 1970. 21-23.

°°°

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-